

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektio-pullo sisältää 1000 mg keftatsidiimia (keftatsidiimipentahydraattina)

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi pullo sisältää 2000 mg keftatsidiimia (keftatsidiimipentahydraattina)

Apuaine:

1000 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (52 mg) natriumia/1000 mg keftatsidiimia.

2000 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 4,6 mmol (104 mg) natriumia/2000 mg keftatsidiimia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keftatsidiimi on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille.

- Sairaalakeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
- Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Ulkokorvan nekroottinen tulehdus
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot
- Luu- ja nivelinfektiot
- Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) liittyvä peritoniitti.

Potilaiden hoitoon, joilla on bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän mihin tahansa yllä mainittuun infektiioon.

Keftatsidiimia voidaan käyttää neutropeenisten potilaiden kuumeen hoidossa, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota.

Keftatsidiimia voidaan käyttää virtsatieinfektioiden perioperatiiviseen ehkäisyyn eturauhasen höyläleikkausten (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä.

Keftatsidiimia valittaessa on otettava huomioon sen antibakteerinen kirjo, joka rajoittuu pääasiassa aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ellei keftatsidiimin vaikutuksen kirjo kata kaikkia mahdollisia aiheuttajabakteereja, sitä tulee käyttää yhdessä muiden antibakteeristen lääkeaineiden kanssa.

Antibakteeristen lääkeaineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1: Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

<i>Jaksoittainen anto</i>	
Infektio	Annos
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	100–150 mg/kg/vrk 8 tunnin välein, enintään 9 g/vrk ¹
Kuumeinen neutropenia	2 g 8 tunnin välein
Sairaalakeuhkokuume	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	1–2 g 8 tunnin välein
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	1–2 g 8 tai 12 tunnin välein
Virtsatieinfektioiden perioperatiivinen ehkäisy eturauhasen höyläysleikkauksen (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä	1 g anestesian induktion yhteydessä, ja toinen annos katetrin poiston yhteydessä
Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	1–2 g 8 tunnin välein
Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
<i>Jatkuva infuusio</i>	
Infektio	Annos
Kuumeinen neutropenia	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 4–6 g jatkuvana infuusiona 24 tunnin välein ¹
Sairaalakeuhkokuume	
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	

¹ Aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on annettu 9 g:n vuorokausiannoksia ilman häiritseviä vaikutuksia.

* Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiin.

Taulukko 2: Lapset < 40 kg

> 2 kk:n ikäiset imeväiset ja pikkulapset ja < 40 kg painavat lapset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	Komplisoituneet virtsatieinfektiot	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	
	Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
	Neutropeeniset lapset	150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
	Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
	<i>Jatkuva infuusio</i>	
	Kuumeinen neutropenia	60–100 mg/kg kyllästysannoksena ja sen jälkeen jatkuvana infusiona 100–200 mg/kg/vrk, enintään 6 g/vrk
	Sairaalakeuhkokuume	
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
	Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
≤ 2 kk:n ikäiset vastasyntyneet ja imeväiset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	Useimmat infektiot	25–60 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen ¹
¹ ≤ 2 kk:n ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa voi olla 3–4-kertainen aikuisiin verrattuna. * Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiin.		

Pediatriset potilaat

Ceftazidim Fresenius Kabin turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infusiona vastasyntyneille tai

≤ 2 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Keftatsidiimin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja siksi yli 80-vuotiaiden potilaiden vuorokausiannos ei saisi normaalisti olla suurempi kuin 3 g.

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tutkimustuloksia ei ole potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 5.2). Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Siksi annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

Aluksi annetaan 1 g:n kyllästysannos. Ylläpitoannokset riippuvat kreatiniinipuhdistumasta:

Taulukko 3: Ceftazidim Fresenius Kabin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jaksoittainen infuusio

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Ceftazidim Fresenius Kabin suositeltu kerta-annos (g)	Annosväli (tuntia)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	1	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Vaikeissa infektoissa kerta-annosta suurennetaan 50 % tai annosväliä lyhennetään.

Lapsilla kreatiniinipuhdistuma on suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan (lean body mass).

Lapset < 40 kg

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)**	Seerumin kreatiniini noin* $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Suosittelut yksittäinen annos mg/kg	Annosväli (tuntia)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	25	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	25	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	12,5	24

< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48
* Seerumin kreatiniiniarvot ovat ohjearvoja, joihin ei välttämättä liity täsmälleen samanasteista munuaistoiminnan heikkenemistä kaikilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. ** Arvioitu ihon pinta-alan perusteella tai mitattu.			

Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Taulukko 4. Ceftazidim Fresenius Kabin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jatkuva infuusio

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Annosväli (tuntia)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1–3 g 24 tunnin välein
30–16	200–350 (2,3–4,0)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1 g 24 tunnin välein
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Ei arvioitu

Annos tulee valita huolella. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Lapset < 40 kg

Ceftazidim Fresenius Kabin turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infuusiona munuaisten vajaatoimintaa sairastaville < 40 kg painaville lapsille ei ole varmistettu. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Jos Ceftazidim Fresenius Kabia annetaan jatkuvana infuusiona lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on kreatiniinipuhdistuma suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan.

Hemodialyysi

Hemodialyysin aikana puoliintumisaika seerumissa on 3–5 tuntia.

Alla olevan taulukon mukainen suositeltu keftatsidiimin ylläpitoannos toistetaan jokaisen hemodialyysijakson jälkeen.

Peritoneaalidialyysi

Keftatsidiimia voidaan käyttää peritoneaalidialyysin ja jatkuvan peritoneaalidialyysin (CAPD) yhteydessä.

Keftatsidiimi voidaan antaa joko laskimoon tai dialyysineesteeseen (yleensä 125–250 mg 2 litraan dialyysinestettä).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat teho-osastolla jatkuvaa hemodialyysihoitoa (continuous arteriovenous hemodialysis, CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoitoa: 1 g/vrk joko kerta-annoksena tai jaettuina annoksina. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Venovenosista hemofiltraatiota ja venovenosista hemodialyysia käytettäessä noudatetaan alla olevien taulukoiden annossuosituksia.

Taulukko 5: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemofiltraation yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoiminta (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun ultrafiltraationopeus (ml/min) on: ¹			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Taulukko 6: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemodialyysin yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoiminta (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysaatin virtausnopeus on: ¹					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ultrafiltraationopeus (l/h)			Ultrafiltraationopeus (l/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Antotapa

Ceftazidim Fresenius Kabi annetaan injektiona tai infuusiona laskimoon tai injektiona syvälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Ceftazidim Fresenius Kabi -liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti.

Tavallisesti Ceftazidim Fresenius Kabi suositellaan annettavaksi jaksoittaisena injektiona tai jatkuvana infuusiona laskimoon. Antamista lihakseen pitäisi harkita vain, kun suonensisäinen antoreitti ei ole mahdollinen tai se ei sovellu potilaalle.

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyyydestä, sijainnista ja tyyppistä sekä potilaan iästä ja munuaistoiminnasta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle kefalosporiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muuntyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisilliineille, monobaktaameille ja karbapeneemeille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu, kuten muidenkin beetalaktaamiantibiootien käytön yhteydessä. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa keftatsidiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaiset hätätoimenpiteet on aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on tarkistettava, onko potilaalla ollut aikaisemmin keftatsidiimin, muiden kefalosporiinien tai jonkin muuntyyppisen beetalaktaamiantibiootin aiheuttamia vaikeita yliherkkyysreaktioita. Keftatsidiimin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt lievempää yliherkkyyttä muille beetalaktaamiantibioteille.

Antibakteerinen kirjo

Keftatsidiimin antibakteerinen kirjo on rajallinen. Se soveltuu käytettäväksi ainoana lääkkeenä infektioiden hoidossa vain, jos taudinaiheuttaja on dokumentoidusti tunnistettu ja sen tiedetään olevan herkkä keftatsidiimille tai jos epäillään erittäin vahvasti, että todennäköinen(-set) taudinaiheuttaja(-t) on herkkä keftatsidiimille. Tämä pätee erityisesti tapauksiin, joissa harkitaan potilaiden hoitoa, joilla on bakteremia ja kun hoidetaan bakteeriperäistä aivokalvotulehdusta, iho- ja pehmytkudosinfektioita ja nivelinfektioita. Lisäksi keftatsidiimi on herkkä useiden laajakirjoisten beetalaktamaasien (ESBL) hydrolyysille. Siksi beetalaktamaasia tuottavien organismien yleisyys on otettava huomioon, kun valitaan keftatsidiimi lääkkeeksi.

Bakteerilääkkeisiin liittyvät infektiot

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös keftatsidiimin, yhteydessä on raportoitu bakteerilääkitykseen liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia keftatsidiimihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Keftatsidiimihoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -infektion spesifisen hoidon aloittamista on harkittava. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Pitkään jatkuva hoito saattaa johtaa resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien, sienten) lisääntymiseen, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä. Potilaan tilan toistuva arviointi on välttämätöntä.

Munuaistoiminta / munuaistoiminnan heikkeneminen

Suurten kefalosporiiniannosten ja munuaistoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien tai voimakkaiden diureettien (esim. furosemidin) samanaikainen käyttö voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan.

Keftatsidiimi poistuu munuaisten kautta, joten annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. Turvallisuutta ja tehoa on tarkasti seurattava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti, on joissakin tapauksissa raportoitu neurologisia seurausvaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Keftatsidiimi ei vaikuta entsyymipohjaisiin virtsan glukoosimäärityksiin, mutta lievä vaikutus (väärä positiivinen tulos) on mahdollinen kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä.

Keftatsidiimi ei vaikuta alkalisella pikraattimenetelmällä tehdyn kreatiniinimäärityksen tuloksiin.

Noin 5 prosentille keftatsidiimia saavista potilaista kehittyy positiivinen Coombsin koe, mikä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin.

Tärkeää tietoa yhdestä Ceftazidim Fresenius Kabin sisältämästä aineesta

Lääkevalmisteeseen natriumsisältö (52 mg natriumia 1,0 g:n keftatsidiimiannosta kohden ja 104 mg natriumia 2,0 g:n keftatsidiimiannosta kohden). Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain probenesidin ja furosemidin kanssa.

Suurten annosten käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4).

Kloramfenikolilla on antagonistinen vaikutus *in vitro* keftatsidiimin ja muiden kefalosporiinien kanssa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta mahdollinen antagonismi on otettava huomioon, jos keftatsidiimin ja kloramfenikolin yhteiskäyttöä harkitaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Keftatsidiimin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain vähän tutkimustietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ceftazidim Fresenius Kabia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Imetys

Pieniä määriä keftatsidiimia erittyy äidinmaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä keftatsidiimilla ei odoteta olevan vaikutuksia äidinmaitoa saavaan lapseen. Keftatsidiimia voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoa ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteeseen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä heikentäviä haittavaikutuksia (esim. huimausta) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat eosinofilia, trombosytoosi, laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa, ripuli, ohimenevä maksaentsyymien kohoaminen, makulopapulaarinen tai nokkosihottuman

kaltainen ihottuma, kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion jälkeen ja positiivinen Coombsin koe.

Yleisten ja melko harvinaisten haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu valmistajan toimeksiannosta tehdyistä ja muista kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Kaikkien muiden haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleiset: $(\geq 1/10)$
 Yleiset: $(\geq 1/100, < 1/10)$
 Melko harvinaiset: $(\geq 1/1\ 000, < 1/100)$
 Harvinaiset: $(\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000)$
 Hyvin harvinaiset: $(< 1/10\ 000)$
 Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammas)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Eosinofilia Trombosytoosi	Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Lymfosytoosi
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaksia (myös bronkospasmi ja/tai hypotensio) (ks. kohta 4.4)
<u>Hermosto</u>		Päänsärky Huimaus		Neurologiset seurausvaikutukset ¹ Parestesia
<u>Verisuonisto</u>	Laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ripuli	Antibioottiripuli ja koliitti ² (ks. kohta 4.4) Vatsakipu Pahoinvointi		Paha maku suussa
<u>Maksa ja sappi</u>	Ohimenevä yhden tai useamman maksaentsyymi-arvon kohoaminen ³			Keltaisuus

<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Makulopapulainen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä <i>Erythema multiforme</i> Angioedeema DRESS ⁵
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyyppi- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja	Interstitiaalineriitti Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion	Kuume		
<u>Tutkimukset</u>	Positiivinen Coombsin koe ⁴			

¹ Neurologisia seurausvaikutuksia, kuten vapinaa, myokloniaa, kouristuskohtauksia, enkefalopatiaa ja kooma, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden keftatsidiimiannosta ei ole pienennetty asianmukaisesti.

² Ripulin ja koliitin taustalla voi olla *Clostridium difficile* -infektio ja pseudomembranoottinen koliitti.

³ ALAT, ASAT, LDH, GGT, alkalinen fosfataasi.

⁴ Positiivinen Coombsin koe kehittyy noin 5 prosentille potilaista, ja se voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tulokseen.

⁵ Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu yhteys DRESS:n (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä) ja keftatsidiimin välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa neurologisia seurausvaikutuksia, joita voivat olla enkefalopatia, kouristuskohtaukset ja kooma.

Yliannostusoireita voi ilmaantua, ellei munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta pienennetä asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin keftatsidiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, Kolmannen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DD02

Vaikutusmekanismi

Keftatsidiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin estyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kefalosporiineilla tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka vapaa keftatsidiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (% T>MIC).

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi keftatsidiimille voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi. Keftatsidiimia voivat hydrolysoida tehokkaasti laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), myös SHV-sukuiset ESBL:t, ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftatsidiimiin.
- gramnegatiivisten mikrobien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää keftatsidiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin.
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Lajista riippumattomat	≤ 4	8	> 8

S = herkkä, I = kohtalaisen herkkä, R = resistentti.

¹ Herkkyysrajat liittyvät suurten annosten käyttöön (2 g x 3)

² Lajista riippumattomat herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ne ovat riippumattomia MIC-herkkyysrajoista tietyillä lajeilla. Lajista riippumattomia

herkkyysrajoja tulee käyttää vain lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa tai lisähuomautuksissa.

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankinnaisen resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että keftatsidiimin hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit (muut) <i>Providencia</i> -lajit
<u>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^{£+} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> -lajit (muut) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> -lajit <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
<u>Luontaisesti resistentit mikrobit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> Enterokokit, myös <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides</i> -lajit (monet <i>Bacteroides fragilis</i> -kannat ovat resistenttejä).

Muut:

Chlamydia-lajit

Mycoplasma-lajit

Legionella-lajit

[‡] Metisilliinille herkkillä *S. aureus* -kannoilla katsotaan olevan luontaisesti alhainen herkkyys keftatsidiimille. Kaikki metisilliinille resistentit *S. aureus* -kannat ovat resistenttejä keftatsidiimille.

^{‡‡} *S. pneumoniae* -kannoilla, joilla on alentunut herkkyys tai jotka ovat resistenttejä penisilliinille, voidaan odottaa olevan vähintään alentunut herkkyys keftatsidiimille.

+ Yhdellä tai useammalla alueella/maassa EU:ssa on havaittu runsaasti resistenssitapauksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti, kun keftatsidiimi annetaan injektiona lihakseen, ja se on 500 mg:n annoksen jälkeen 18 mg/l ja 1 g:n annoksen jälkeen 37 mg/l. Kun keftatsidiimi annettiin bolusinjektiona laskimoon, pitoisuus plasmassa oli viiden minuutin kuluttua annoksesta 500 mg:n annoksen jälkeen 46 mg/l, 1 g:n annoksen jälkeen 87 mg/l ja 2 g:n annoksen jälkeen 170 mg/l. Keftatsidiimin kinetiikka on lineaarinen suonon- tai lihaksensisäisen 0,5–2 g:n kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Keftatsidiimin sitoutuminen seerumin proteiineihin on vähäistä (noin 10 %). Yleisten patogeenien MIC-arvon ylittävät pitoisuudet voidaan saavuttaa useissa kohteissa, kuten luussa, sydämessä, sapessa, ysköksissä, silmän kammionesteessä sekä nivel-, pleura- ja peritoneaalinsteessä. Keftatsidiimi kulkeutuu helposti istukan läpi ja erittyy äidinmaitoon. Se läpäisee vahingoittumattoman veri-aivoesteen huonosti, ja aivo-selkäydinnesteen keftatsidiimipitoisuus jää pieneksi, ellei tulehdusta esiinny. Kun aivokalvot ovat tulehtuneet, pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat kuitenkin 4–20 mg/l.

Biotransformaatio

Keftatsidiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Parenteraalisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana virtsaan glomerulusfiltraation kautta, ja vuorokauden kuluessa virtsaan on erittynyt noin 80–90 % annoksesta. Alle 1 % annoksesta erittyy sappeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimin eliminoituminen vähenee munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ei vaikuttanut keftatsidiimin farmakokinetikkaan, kun potilaille annettiin 2 g:n annoksia laskimoon 8 tunnin välein 5 vuorokauden ajan, kun munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla havaittu pienentynyt puhdistuma johtui pääasiassa ikään liittyvästä keftatsidiimin munuaispuhdistuman heikkenemisestä. Eliminoinumisen puoliintumisaajan keskiarvo oli 3,5–4 tuntia, kun yli 80-vuotiaille iäkkäille potilaille annettiin 2 g bolusinjektiona laskimoon joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Pediatriset potilaat

Ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä keftatsidiimin puoliintumisaika on 4,5–7,5 tuntia normaalia pitempi annostuksen ollessa 25–30 mg/kg. Kahden kuukauden iässä puoliintumisaika on kuitenkin jo samalla tasolla kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftatsidiimilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti (vedetön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Keftatsidiimia ei saa sekoittaa liuoksiin, joiden pH on yli 7,5, kuten natriumbikarbonaatti-injektionesteeseen. Keftatsidiimia ja aminoglykosideja ei saa sekoittaa samaan injektionesteeseen, koska siitä aiheutuu sakan muodostumisen riski.

Laskimoon asetettavat kanyylit ja katetrit on huuhdeltava fysiologisella keittosuolaliuoksella keftatsidiimin ja vankomysiinin annon välillä, jotta vältetään sakan muodostuminen.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos: Liuoksen on todettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 tuntia 25 °C:ssa ja 12 tuntia 5 °C:ssa, kun käyttövalmiiksi saattamiseen on käytetty injektionesteisiin käytettävää vettä, 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-, Ringerin laktaatti- tai 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuosta. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä injektio-pullo/pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Pakkaus: Injektiopullo väritöntä tyyppin II lasia, jossa tyyppin I kumisuljin, jonka päällä alumiinikorkki ja muovinen irti napsautettava flip-off-suljin.

Sisältö: yksi pakkaus sisältää:

1 x 10 ml injektiopullo

10 x 10 ml injektiopullo

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Pakkaus: Pullo väritöntä tyyppin II lasia, jossa tyyppin I kumisuljin, jonka päällä alumiinikorkki ja muovinen irti napsautettava flip-off-suljin.

Sisältö: yksi pakkaus sisältää:

1 x 50 ml pullo

10 x 50 ml pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Laskimonsisäinen käyttö - injektio

Kun keftatsidiimi annetaan jaksoittaisesti suoraan laskimoon, valmiste on sekoitettava injektionesteisiin käytettävään veteen (ks. seuraava taulukko). Ruiskuta liuos hitaasti suoraan laskimoon enintään viiden minuutin mittaisen ajanjakson aikana tai anna antolaitteen letkuston kautta.

Lihaksensisäinen käyttö(1000 mg)

Keftatsidiimi sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen tai 10 mg/ml (1 %) lidokaiinihydrokloridi-injektionesteeseen seuraavan taulukon mukaisesti. Lidokaiiniin liittyvät tiedot on tarkistettava ennen kuin keftatsidiimi sekoitetaan lidokaiiniin.

Laskimonsisäinen käyttö - infuusio (ks. kohta 4.2):

Kun valmiste annetaan infuusiona laskimoon, 2 g:n infuusiopullon sisältö on sekoitettava 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (bolusta varten) ja 50 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (laskimoon annettavaa infuusiota varten) tai johonkin yhteensopivaan laskimoon annettavaan nesteeseen. Annetaan laskimon sisäisenä infuusiona 15–30 minuutin ajan. Jaksoittainen infuusio voidaan antaa laskimoon Y-kappaleen avulla yhteensopivan liuoksen kanssa. Muiden infuusioliuosten anto suositellaan kuitenkin lopettamaan keftatsidiimia sisältävän infuusionesteiden annon ajaksi.

Kaikki Ceftazidim Fresenius Kabi -injektiopullot ovat toimitettaessa alipaineisia. Kuiva-aineen liuetessa vapautuu hiilidioksidia, ja pulloon muodostuu ylipaine. Valmiissa liuoksessa olevilla pienillä hiilidioksidiporeilla ei ole merkitystä.

Valmisteen sekoittaminen käyttövalmiiksi

Ks. taulukosta lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan osannoksia.

Injektiopullon/Pullon koko	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten		
1 g lihakseen	3 ml	260
1 g boluksena laskimoon	10 ml	90
2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten		
2 g boluksena laskimoon	10 ml	170

2 g infuusiona laskimoon	50 ml*	40
--------------------------	--------	----

* Huom.: Lisätään kahdessa vaiheessa.

Yhteensopivat laskimoon annettavat injektioneestet:

Kun keftatsidiimipitoisuus on 40–260 mg/ml, Cefotaxidim Fresenius Kabi -injektiokuiva-aineet voidaan sekoittaa yleisesti käytettäviin infuusionesteisiin:

- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %) (fysiologinen keittosuola)
- Ringerin laktaattiliuos
- glukoosiliuos 100 mg/ml (10 %)

Kun valmiste sekoitetaan käyttövalmiiksi lihakseen annettavaksi, Cefotaxidim Fresenius Kabi -injektiokuiva-aineet voidaan liuottaa myös lidokaiiniliuokseen 10 mg/ml (1 %).

Keftatsidiimin liuetessa vapautuu hiilidioksidia ja näin muodostuu positiivinen paine. Käytön helpottamiseksi, seuraavaa alla kuvattua sekoitustekniikkaa on noudatettava.

Ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi sekoittamiseen:

1 g lihakseen/laskimoon:

Liusten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta injektiopulloon suositeltu määrä liuotinta. Injektiopullon alipaine voi helpottaa liuottimen lisäämistä. Vedä neula pois pullosta.
2. Ravista injektiopulloa, jotta kuiva-aine liukenee: hiilidioksidia vapautuu, ja noin 1–2 minuutissa muodostuu kirkas liuos.
3. Käännä injektiopullo ylösalaisin. Pidä ruiskun mäntä pohjaan painettuna, työnnä neula injektiopullon sulkimen läpi ja vedä koko liuosmäärä ruiskuun (paine pullossa voi helpottaa liuksen vetämistä). Varmista, että neulan kärki pysyy liuoksessa eikä jää injektiopullon tyhjiään tilaan. Ruiskuun vedetty liuos saattaa sisältää pieniä hiilidioksidiporeita, mutta niillä ei ole merkitystä.

Nämä liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti. Keftatsidiimi on yhteensopiva edellä mainittujen infuusionesteiden kanssa.

2 g:n pullo infuusiota varten

Infuusioliuosten valmistaminen tavallisessa pullossa olevasta keftatsidiimi-injektioneesteestä (minipussia tai byrettityyppistä laitteistoa käyttäen):

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula pullon sulkimen läpi ja ruiskuta 10 ml liuotinta pulloon.
2. Vedä neula pois ja ravista pulloa, kunnes liuos on kirkasta.
3. Älä työnnä kaasunpoistoneulaa pulloon ennen kuin kuiva-aine on liennut. Työnnä kaasunpoistoneula pullon sulkimen läpi pullossa olevan paineen tasoittamiseksi.
4. Siirrä valmis liuos lopulliseen siirtolaitteistoon (esim. minipussiin tai byrettityyppiseen laitteistoon) niin, että kokonaisnestemäärä on vähintään 50 ml ja anna infuusiona laskimoon 15–30 minuutin kuluessa.

Huom.! Jotta valmiste pysyy steriilinä, on tärkeää, ettei paineen alentamiseen käytettävää neulaa aseteta injektiopulloon/pulloon sen sulkimen läpi ennen kuin valmiste on liennut liuottimeen.

Laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Valmiste on kertakäyttöinen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuos voidaan käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Ei sisällä bakteeridotoksiineja.

Liuoksen väri vaihtelee vaaleankeltaisesta meripihkanväriin liuoksen pitoisuuden, liuottimen ja säilytysolosuhteiden mukaan. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta haitallisesti valmisteen tehoon, kun valmistetta käsitellään suositusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

SE-751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 g: 24673

2 g: 24674

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2015